

Recenzja

**pracy doktorskiej mgr Urszuli Blazuckiej p.t. „Wpływ zastosowanego wzoru do
wyliczania eGFR na klasyfikację pacjentów do różnych kategorii przewlekłej
choroby nerek“**

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska jest dziełem o właściwym, klasycznym układzie obejmującym 60 stron maszynopisu i zawierającym 16 tabel, 12 rycin i 43 pozycje piśmiennictwa.

Choroby nerek pomimo jak wydaje się od lat dobrego poznania i sklasyfikowania podlegają co raz to nowym ocenom i podziałom ze względu rozwój metod diagnostycznych zarówno obrazowych jak i laboratoryjnych. Dodatkowo pojawiające się nowe metody leczenia obejmujące przeszczepy i sposoby hemodializy stawiają nowe wymagania diagnostyczne i lecznicze.

Wprowadzenie pojęcia przewlekłej choroby nerek (PChN) związane jest od 2002 r. z jej podziałem na 5 stadiów w oparciu o wielkości przesączania kłębuszkowego (GFR). To właśnie zagadnienie stało się podstawą szczegółowych badań w zaprezentowanej pracy doktorskiej.

Autorka rozpoczyna swoją rozprawę od obszernego 15 stronnicowego wstępu wprowadzającego czytelnika w definicję przewlekłej choroby nerek, stadia tej choroby i klasyfikację na podstawie szacowanego stopnia filtracji kłębuszkowej. Opisuje epidemiologię w oparciu o dane, które można uznać za potwierdzone a więc liczbę osób dializowanych, których w Polsce w 2013 roku było prawie 20 tysięcy a na świecie jest to 1,5 miliona osób dializowanych i 0,5 miliona żyjących z przeszczepioną nerką. W dalszej części wstępu doktorantka koncentruje się na metodach pomiaru przesączania kłębuszkowego z użyciem markerów endogennych i egzogennych opierając się na wartościach MDRD, GFR, eGFR i CKD-EPI. Biorąc pod uwagę, iż rutynowo wyliczane wzory oparte są o endogenną kreatyninę dalsza część wstępu poświęcona jest tej substancji, jej syntezie, przemianom, wydalaniu, metodom oznaczania i wartościom referencyjnym. Dodatkowo autorka omawia oczywiście cystatynę C i jej przydatność w szacowaniu filtracji kłębuszkowej, zwraca jednak uwagę na

to, że ze względu na cenę oznaczeń i brak pełnej oceny przydatności nie jest ona rutynowo stosowana. Ostatnią część wstępu stanowią rekomendacje dotyczące diagnostyki przewlekłej choroby nerek, które kończą się konkluzją, że podawanie eGFR oparte jest o wzór MDRD ale powinno być obecnie szacowane przy użyciu nowego wzoru CKD-EPI.

Ta konkluzja stanowi podstawę płynnego przejścia do celu pracy, którym było porównanie wyników oszacowania wielkości przesączania kłębuszkowego przy użyciu wzoru CKD-EPI i stosowanego do tej pory wzoru MDRD w populacji pacjentów Centralnego Szpitala Klinicznego w Warszawie. Dodatkowo autorka oceniła rozkład wartości eGFR i jej wartości powyżej i poniżej $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ w zależności od określonych zakresów stężeń kreatyniny co mogło by uaktualnić wartości referencyjne dla tej substancji.

Rozdział „Materiał i metody“ rozpoczyna się od szczegółowej charakterystyki grupy badanej, którą jest 3883 wyników stężeń kreatyniny od pacjentów kierowanych rutynowo do Centralnego Laboratorium CSK. Pacjenci zostali podzieleni na grupy w zależności od płci, wieku oraz stężeń kreatyniny. Liczebność w poszczególnych grupach wiekowych była porównywalna. Kreatyninę oznaczano metodą kinetyczną w reakcji typu Jaffe z kwasem pikrynowym na analizatorze Simens Dimension metodą standaryzowaną wg. IDMS. Szacunkowo wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) wyliczano wg. wzoru CKD-EPI i MDRD uwzględniając płeć, wiek i stężenie kreatyniny. W ocenie statystycznej dokonano analizę rozkładu wyników. Przy uzyskiwaniu wartości zbliżonych do rozkładu normalnego stosowano test t-Studenta Przy braku cech rozkładu normalnego stosowano nieparametryczny test Wilcoxon.

Wyniki badań zostały przedstawione w sposób bardzo przejrzysty w 11-tu tabelach i na 10-ciu rycinach. Autorka na początku prezentuje badanie normalności rozkładów stężeń kreatyniny i przechodzi następnie do porównania średnich wartości eGFR, MDRD i eGFR CKD-EPI w poszczególnych kategoriach wiekowych w zależności od płci i wartości stężeń kreatyniny. Badając następnie korelację pomiędzy średnimi eGFR w poszczególnych zakresach stężeń kreatyniny wykazuje, że jest ona dodatnia i wyższa u mężczyzn. Wykazuje też, że szacowane wartości przesączania kłębuszkowego są do siebie zbliżone, zarówno u mężczyzn jak i u kobiet we wszystkich grupach wiekowych a średnie wartości eGFR obliczone wzorem CKD-EPI są wyższe niż wyliczone wzorem MDRD w odniesieniu do całej populacji. To samo zjawisko występuje też u pacjentów z eGFR wyższym od $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Badana następnie liczebność wyników zaklasyfikowanych do poszczególnych stadiów przewlekłej choroby nerek wykazała statystyczną znamienność pomiędzy wszystkimi stadiami u mężczyzn i u kobiet. Na następnych rycinach doktorantka

wykazała procentowy rozkład wartości eGFR wyższy od 60 ml/min/1,73m² w poszczególnych zakresach stężeń kreatyniny. Stwierdziła, że wraz ze wzrostem stężenia kreatyniny wartości eGFR zaczynają wykazywać rozbieżność w zależności od jego wyliczenia na korzyść CKD-EPI u kobiet a u mężczyzn była to nieznaczna przewaga MDRD. W dalszej części pracy przebadano zależność pomiędzy eGFR a wiekiem badanych wykazując, iż różnice pomiędzy wyliczeniem przy użyciu MDRD i CKD-EPI w badanych zakresach stężeń kreatyniny maleją wraz z wiekiem a po 70 roku życia średnia wyliczona wzorem MDRD jest nieznacznie wyższa od wyliczonej wzorem CKD-EPI.

Otrzymane wszystkie wyniki badań Autorka omawia następnie na tle właściwie dobranej literatury światowej na 6-ciu stronach rozdziału „Dyskusja“ i dochodzi do dwóch zasadniczych wniosków, z których w pierwszym stwierdza, że użycie wzoru MDRD lub CKD-EPI nie decyduje znacząco o zaszeregowaniu pacjentów do określonych stadiów PChN a w stadium początkowym choroba dostarcza informacji do działań profilaktycznych. Drugi wniosek wyjaśnia, że stężenie kreatyniny to parametr orientacyjny, którego zakres nie powinien być ściśle określony.

Podsumowując ocenianą pracę doktorską należy podkreślić, iż poza drobnymi błędami redakcyjnymi jest to praca realizująca dobrze zaplanowany przez promotora eksperyment naukowy, doprowadzająca do konkretnych diagnostycznych wniosków. O diagnostycznej aktualności i przydatności pracy świadczy także fakt, iż jest ona oparta o bardzo współczesną literaturę cytowaną we wstępie i dyskusji. Aż 40% cytowanych prac pochodzi z ostatnich 5-ciu lat. Praca jest napisana i ilustrowana bardzo starannie i wszystkie przedstawione jej wartości dowodzą, iż Autorka wykazuje się znaczącą wiedzą teoretyczną i jest już dojrzałym pracownikiem nauki.

W oparciu o przedstawione dane stwierdzam, iż praca spełnia warunki ustawowe będąc oryginalnym rozwiązaniem problemu naukowego i oceniam recenzowaną pracę bardzo dobrze, wnioskując o jej wyróżnienie i Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego przedkładam wniosek o nadanie mgr piel. Urszuli Błazuckiej, stopnia doktora nauk o zdrowiu.

Białystok 18.04.2018r.

Prof. dr hab. med. Maciej Szmitkowski
lekarz
specjalista diagnostyka laboratoryjna
1001691